

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005274

International filing date: 23 March 2005 (23.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-094251
Filing date: 29 March 2004 (29.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 9 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 9 4 2 5 1

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 0 9 4 2 5 1
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): 三 洋 化 成 工 業 株 式 有 限 公 司

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	P6214
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	A61L 25/00
【発明者】	
【住所又は居所】	京都市東山区一橋野本町 1 1 番地の 1 三洋化成工業株式会社内
【氏名】	吉村 哲治
【発明者】	
【住所又は居所】	京都市東山区一橋野本町 1 1 番地の 1 三洋化成工業株式会社内
【氏名】	山田 哲也
【特許出願人】	
【識別番号】	000002288
【氏名又は名称】	三洋化成工業株式会社
【代表者】	家永 昌明
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	033031
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分（A）と、親水性ポリオール（B 1）を必須成分とするポリオール成分（B）とを反応させて得られる親水性ウレタンプレポリマー（UP）、及びフェノール系ラジカル補足剤（PRS）からなることを特徴とする医療用接着剤。

【請求項 2】

フェノール系ラジカル補足剤（PRS）の含有量が（UP）の重量に基づいて 0.01～3 重量％である請求項 1 記載の医療用接着剤。

【請求項 3】

ポリオール成分（B）中のオキシエチレン基の含有量が（B）の重量に基づいて 30～100 重量％である請求項 1 または 2 記載の医療用接着剤。

【請求項 4】

ポリオール成分（B）がエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのランダム共重合体とポリプロピレングリコールとの混合物からなる請求項 1～3 のいずれか記載の医療用接着剤。

【請求項 5】

親水性ウレタンプレポリマー（UP）のイソシアネート基含有率が（UP）の重量に基づいて 1～10 重量％である請求項 1～4 のいずれか記載の医療用接着剤。

【請求項 6】

生体組織の接着に使用される請求項 1～5 のいずれか記載の医療用接着剤。

【請求項 7】

生体組織が、肺、動脈及び心臓からなる群より選ばれる少なくとも一種の組織である請求項 6 記載の医療用接着剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 医療用接着剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療用接着剤に関する。さらに詳しくは生体組織、特に動脈、心臓、肺など、動きを伴う組織の接着に好適な医療用接着剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

医療用接着剤は、人体への安全性が重視されるため、その原料の選択に特に考慮を払わなければならない。例えば、ポリイソシアネート成分として、フッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネートを使用した場合、ウレタンプレポリマー中に残存する未反応の芳香族ポリイソシアネートが、血液等の体液中の水分と反応して変異原性の疑いの高い芳香族アミンとなる。従って、医療用接着剤の原料として芳香族ポリイソシアネートを使用することは安全性の観点から問題がある。

また、ポリイソシアネート成分として、脂肪族ポリイソシアネートや脂環式ポリイソシアネートを使用した場合、ウレタンプレポリマーのイソシアネート基の反応性が低いため、体温付近の温度では実用的な硬化速度が得られないという問題がある。

そこで、変異原性等の安全性及び実用的な反応性（硬化速度）をもつ医療用接着剤として、含フッ素ポリイソシアネートと親水性ポリエーテルポリオールとの反応によって得られるイソシアネート基末端の含フッ素親水性ウレタンプレポリマーからなる医療用接着剤が開発された（特許文献1及び2）。

このイソシアネート基末端含フッ素親水性ウレタンプレポリマーからなる医療用接着剤は、血液やリンパ液等の体液中の水分と反応して、アミンと二酸化炭素とが生成し、このアミンがさらにイソシアネート基末端含フッ素親水性ウレタンプレポリマーと反応して高分子量化（重合）が進行して、被接着体を接着させることができる。このとき発生する二酸化炭素により発泡してスポンジ状の硬化体（水反応硬化物）となる。そして、この硬化体（発砲体）は、接着強度及び柔軟性に優れるものである。

【0003】

【特許文献1】 特開平1-227762号公報

【特許文献2】 国際公開W003/051952パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

開発された医療用接着剤は、この医療用接着剤を硬化させた硬化体（水反応硬化物）が経時的に劣化分解し易いという問題をもち、必ずしも接着持続性に優れているとはいえない。例えば、この医療用接着剤（イソシアネート基末端含フッ素原子親水性ウレタンプレポリマーからなる）をガラス板上に塗布し、水に浸漬して硬化して得られた硬化体は、25～40℃において数日で粘稠液体（劣化分解）となって、接着強度が大幅に低下する場合がある。

すなわち、本発明の目的は、優れた安全性及び反応性（硬化速度）をもち、接着持続性に優れた医療用接着剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者は、接着剤の硬化物が劣化分解して接着強度が大幅に低下する現象がポリイソシアネート成分として、フッ素原子を含有しない芳香族イソシアネート〔たとえば、2,4-又は2,6-トリレンジイソシアネート（TDI）や2,4'-又は4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート（MDI）等〕を使用した場合には全く見られず、含フッ素非芳香族イソシアネート化合物を使用した場合にのみ起こる特有の現象であることを見出し、さらに鋭意研究を重ねたところ、特定のラジカル補足剤を用いることにより、上記の問題点を解決し得ることを見だし、本発明に到達した。

すなわち、本発明の医療用接着剤の特徴は、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分（A）と、親水性ポリオール（B1）を必須成分とするポリオール成分（B）とを反応させて得られる親水性ウレタンプレポリマー（UP）、及びフェノール系ラジカル補足剤（PRS）からなる点を要旨とする。

【発明の効果】

【0006】

本発明の医療用接着剤は、これを硬化してなる硬化物が経時的に劣化分解（接着強度が低下）しにくいいため、接着持続性に極めて優れたいる。さらに、本発明の医療用接着剤は、芳香族ポリイソシアネートを使用しないため、安全性が高く、また、含フッ素ポリイソシアネートを用いるため、体液（血液等）中の水分とすぐ反応して硬化接着することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明において、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分（A）としては、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート（A1）を必須とするが、任意成分として、フッ素原子を含まないポリイソシアネート（A2）及び／又は含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A3）等を含んでもよい。

なお、変異原性等の安全性や反応性（硬化速度）の観点等から、フッ素原子を含まないポリイソシアネート（A2）及び含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A3）を含まないことが好ましいが、反応性（硬化速度）や接着強度等の調整するために、反応性や安全性の問題ない限度で、（A2）及び／又は（A3）を含むことは差し支えない。

【0008】

含フッ素非芳香族ポリイソシアネート（A1）としては、炭素数5～22（イソシアナト基の炭素数を含まない。以下同様）の含フッ素脂肪族ジイソシアネート（A11）、炭素数8～19の含フッ素脂環式ジイソシアネート（A12）及び炭素数15～66の含フッ素ポリ（3～6価）イソシアネート（A13）等が使用できる。

【0009】

炭素数5～22の含フッ素脂肪族ジイソシアネート（A11）としては、 OCN-Rf-NCO で表されるもの及び $\text{OCN-CH}_2\text{-Rf-CH}_2\text{-NCO}$ で表されるもの等が含まれる。但し、両式中Rfは、エーテル結合を含有してもよい炭素数1～20のパーフルオロアルキレン基を表す。

OCN-Rf-NCO で表されるものとしては、ジフルオロメチレンジイソシアネート、パーフルオロジメチレンジイソシアネート、パーフルオロトリメチレンジイソシアネート、パーフルオロエイコサジイソシアネート、ビス（イソシアナトパーフルオロエチル）エーテル及びビス（イソシアナトパーフルオロイソプロピル）エーテル等が挙げられる。

【0010】

$\text{OCN-CH}_2\text{-Rf-CH}_2\text{-NCO}$ で表されるものとしては、ビス（イソシアナトメチル）ジフルオロメタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロエタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロプロパン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロブタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロペンタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロヘキサン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロエイコサン及びビス（イソシアナトメチルパーフルオロエチル）エーテル等が挙げられる。

【0011】

炭素数8～19の含フッ素脂環式ジイソシアネート（A12）としては、ジイソシアナトパーフルオロシクロヘキサン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロシクロヘキサン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロジメチルシクロヘキサン、ビス（イソシアナトパーフルオロシクロヘキシル）、ビス（イソシアナトパーフルオロシクロヘキシル）パーフルオロプロパン及びビス（イソシアナトメチルパーフルオロシクロヘキシル）パーフルオロプロパン等が挙げられる。

【0012】

炭素数 15～66 の含フッ素ポリ（3～6 価）イソシアネート（A13）としては、上記のジイソシアネートのヌレート体、トリス（イソシアナトパーフルオロフェニル）メタン及びトリス（イソシアナトテトラフルオロシクロヘキシル）メタン等が挙げられる。

【0013】

なお、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート（A1）中のイソシアネート基の位置は、ポリオール成分（B）との反応性及び血液や体液等との反応性の観点等から、立体障害の少ない位置が好ましく、さらに好ましくは立体障害の少ない末端位置である。

また、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート（A1）は、1種でも、2種以上の混合物でもよい。

また、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート（A1）のうち、架橋反応等の副反応の観点等から、イソシアネート基を2個持つものが好ましい。

【0014】

含フッ素非芳香族ポリイソシアネート（A1）のうち、変異原性等の安全性の観点等から、含フッ素脂肪族ポリイソシアネート（A11）及び含フッ素脂環式ポリイソシアネート（A12）が好ましく、さらに好ましくは $\text{OCN}-\text{CH}_2-\text{Rf}-\text{CH}_2-\text{NCO}$ で表される含フッ素脂肪族ポリイソシアネート、特に好ましくはビス（イソシアナトメチル）パーフルオロプロパン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロブタン、ビス（イソシアナトメチル）パーフルオロペンタン及びビス（イソシアナトメチル）パーフルオロヘキサンである。

【0015】

フッ素原子を含まないポリイソシアネート（A2）としては、炭素数 1～22 のフッ素原子を含まない脂肪族ポリイソシアネート（A21）、炭素数 6～19 のフッ素原子を含まない脂環式ポリイソシアネート（A22）、フッ素原子を含まない炭素数 8～16 の芳香脂肪族ポリイソシアネート（A23）、炭素数 6～19 のフッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネート（A24）及びこれらの変性体（A25）等が用いられる。

【0016】

フッ素原子を含まない脂肪族ポリイソシアネート（A21）としては、テトラメチレンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート（HDI）、2, 2, 4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート及びリジンジイソシアネート等が挙げられる。

【0017】

フッ素原子を含まない脂環式ポリイソシアネート（A22）としては、イソホロンジイソシアネート（IPDI）、ジシクロヘキシルメタン-4, 4'-ジイソシアネート（水添MDI）、シクロヘキシレンジイソシアネート及びメチルシクロヘキシレンジイソシアネート（水添TDI）等が挙げられる。

【0018】

フッ素原子を含まない芳香脂肪族ポリイソシアネート（A23）としては、m-又はp-キシリレンジイソシアネート（XDI）及び α , α , α' , α' -テトラメチルキシリレンジイソシアネート（TMXDI）等が挙げられる。

【0019】

フッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネート（A24）としては、1, 3-又は1, 4-フェニレンジイソシアネート（PDI）、2, 4-又は2, 6-トリレンジイソシアネート（TDI）、2, 4'-又は4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネート（MDI）及び粗製MDI等が挙げられる。

【0020】

また、これらの変性体（A25）としては、変性HDI（ウレタン変性HDI、カルボジイミド変性HDI及びトリヒドロカルビルホスフェート変性HDI等）、変性MDI（ウレタン変性MDI、カルボジイミド変性MDI及び変性TDI（ウレタン変性TDI、カルボジイミド変性TDI）等が挙げられる。

【0021】

なお、フッ素原子を含まないポリイソシアネート（A2）は、1種でも、2種以上の混

合物でもよい。

これらのポリイソシアネート（A 2）のうち、反応性の観点等から、フッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネート（A 2 4）が好ましく、さらに好ましくはMDI及びTDIである。

フッ素原子を含まないポリイソシアネート（A 2）を用いる場合、変異原性等の安全性の観点等から、（A 2）の含有量（重量％）は、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート（A 1）の重量に基づいて、0.1～20が好ましく、さらに好ましくは0.2～10、特に好ましくは0.3～5である。

【0022】

含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3）としては、フッ素原子を含まない芳香族ポリイソシアネート（A 2 4）において、この芳香環の水素原子の一部又は全部がフッ素原子で置換された含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 1）、及びこの芳香環の水素原子の一部又は全部がフルオロアルキル基及び／又はフルオロアルキレン基で置換された含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 2）、この芳香環の水素原子の一部又は全部がフッ素原子と、フルオロアルキル基及び／又はフルオロアルキレン基とで置換された含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 3）等が用いられる。

【0023】

含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 1）としては、1, 3-又は1, 4-パーフルオロフェニレンジイソシアネート、1, 3, 5, 6-又は1, 3, 4, 5-テトラフルオロ-2, 4-又は2, 6-トリレンジイソシアネート、テトラフルオロ-2, 4'-又は4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネート等が挙げられる。

【0024】

含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 2）としては、トリフルオロメチルフェニレン-1, 3-又は1, 4-パーフルオロジイソシアネート及び2, 4'-又は4, 4'-ジフェニルジフルオロメタンジイソシアネート等が挙げられる。

【0025】

含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 3）としては、2, 4-又は2, 6-パーフルオロトリレンジイソシアネート及び2, 4'-又は4, 4'-パーフルオロジフェニルメタンジイソシアネート等が挙げられる。

【0026】

なお、含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3）は、1種でも、2種以上の混合物でもよい。

これらのポリイソシアネート（A 3）のうち、反応性の観点等から、少なくとも芳香環の水素原子の一部又は全部がフッ素原子で置換された含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 1）及び含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 3）が好ましく、さらに好ましくは含フッ素芳香族ポリイソシアネート（A 3 3）である。

含フッ素ポリイソシアネート（A 3）を用いる場合、変異原性等の安全性の観点等から、（A 3）の含有量（重量％）は、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート（A 1）の重量に基づいて、0.1～5が好ましく、さらに好ましくは0.2～3、特に好ましくは0.3～2である。

【0027】

ポリオール成分（B）としては、親水性ポリオール（B 1）を必須とするが、親水性の低い他のポリオール（B 2）を含んでもよい。

親水性ポリオール（B 1）としては、オキシエチレン基を含有するポリエーテルポリオール（B 1-1）、及びオキシエチレン基を含有するポリエーテルポリオール（B 1-1）を必須構成単位としてなるポリエステルポリオール（B 1-2）等が使用できる。

オキシエチレン基を含有するポリエーテルポリオール（B 1-1）としては、少なくとも2個の活性水素を有する化合物のエチレンオキシド付加体あるいは、エチレンオキシドと炭素数3～8のアルキレンオキシド（1, 2-又は1, 3-プロピレンオキシド、1, 2-、1, 3-、2, 3-又は1, 4-ブチレンオキシド及びスチレンオキシド等）との

共付加体等が使用できる。共付加体の場合、その付加形式はランダム、ブロック及びこれらの組合せのいずれでもよいが、好ましくはランダムである。

また、炭素数3～8のアルキレンオキシドとしては1，2－プロピレンオキシドが好ましい。

【0028】

少なくとも2個の活性水素を有する化合物としては、水、ジオール、3～8価のポリオール、ジカルボン酸、3～4価のポリカルボン酸、モノアミン、ポリアミン及びポリチオール等が使用できる。

なお、活性水素を2個有する化合物を用いた場合には2価の親水性ポリオールが得られ、活性水素を3個以上有する化合物を用いた場合には3価以上の親水性ポリオールが得られる。

【0029】

ジオールとしては、炭素数2～30のアルキレングリコール（エチレングリコール、1，2－プロピレングリコール、1，3－プロピレングリコール、1，4－ブタンジオール、1，6－ヘキサングリコール、オクタングリコール、デカングリコール、ドデカングリコール、テトラデカングリコール、ネオペンチルグリコール及び2，2－ジエチルー1，3－プロパンジオール等）；炭素数6～24の脂環式ジオール（1，4－シクロヘキサジメタノール及び水素添加ビスフェノールA等）；炭素数15～30のビスフェノール（ビスフェノールA、ビスフェノールF及びビスフェノールS等）；ジヒドロキシベンゼン（カテコール及びヒドロキノン等）等が用いられる。

【0030】

3～8価のポリオールとしては、炭素数3～8の脂肪族多価アルコール（グリセリン、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ソルビタン、ジグリセリン及びソルビトール等）等が用いられる。

【0031】

ジカルボン酸としては、炭素数4～32のアルカンジカルボン酸（コハク酸、アジピン酸、セバシン酸、ドデセニルコハク酸、アゼライン酸、セバシン酸、ドデカンジカルボン酸、オクタデカンジカルボン酸、ドデシルコハク酸及びオクタデシルコハク酸等）；炭素数4～32のアルケンジカルボン酸（マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、メサコン酸、ダイマー酸、ドデセニルコハク酸及びペンタデセニルコハク酸等）；炭素数8～20の芳香族ジカルボン酸（フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸及びナフタレンジカルボン酸等）等が用いられる。これらの他、ジカルボン酸の酸無水物（無水マレイン酸及び無水フタル酸等）及び低級アルキル（炭素数1～4）エステル（メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル及びｔ－ブチルエステル等）等も使用できる。

3～4価のポリカルボン酸としては、炭素数9～20の芳香族ポリカルボン酸（トリメリット酸及びピロメリット酸等）等が用いられる。これらの他、ポリカルボン酸の酸無水物（無水トリメリット酸及び無水ピロメリット酸等）及び低級アルキル（炭素数1～4）エステル（メチルエステル、エチルエステル及びイソプロピルエステル等）等も使用できる。

【0032】

モノアミンとしては、アンモニア及び炭素数1～20の脂肪族1級アミン〔炭素数1～20のアルキルアミン（メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ヘキシルアミン、ドデシルアミン及びエイコシルアミン等）等〕、炭素数4～15の脂環式アミン（ピペリジン、アミノシクロヘキサン、イソホロンモノアミン及び4－メチレンジシクロヘキサンモノアミン）；炭素数6～15の芳香環含有脂肪族アミン（アニリン等）等が用いられる。

【0033】

ポリアミンとしては、炭素数2～18の脂肪族ポリアミン〔炭素数2～12のアルキレンジアミン（エチレンジアミン、プロピレンジアミン、トリメチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、N，N’－ジエチルエチレンジアミン及びウンデシレンジアミン等）及

びポリアルキレン（炭素数2～6）ポリアミン（ジエチレントリアミン、ジプロピレントリアミン、トリエチレントトラミン及びペンタエチレンヘキサミン等）等}、炭素数4～15の脂環式ポリアミン（1，3－ジアミノシクロヘキサン、イソホロンジアミン及び4，4’－メチレンジシクロヘキサンジアミン）；炭素数4～15の複素環式ポリアミン（ピペラジン、N－アミノエチルピペラジン及び1，4－ジアミノエチルピペラジン、N－アミノエチルピリジン等）等が用いられる。

【0034】

ポリチオールとしては、炭素数2～24のジチオール（エタンジチオール、1，4－ブタンジチオール及び1，6－ヘキサンジチオール等）、3～6価の炭素数5～3000のポリチオール【商品名：カプキュア3800（ジャバンエポキシレジン社製）及びポリビニルチオール等】等が用いられる。

これらの少なくとも2個の活性水素を有する化合物以外に、アミノ酸、オキシカルボン酸及びアミノアルコール等も使用できる。

【0035】

これらの少なくとも2個の活性水素を有する化合物は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

これら少なくとも2個の活性水素を有する化合物のうち、水及びジオールが好ましく、さらに好ましくは水及びアルキレングリコール、特に好ましくは水及び炭素数2～4のアルキレングリコールである。

【0036】

オキシエチレン基を含有するポリエーテルポリオール（B1－1）の好適な例としては、ジオールのエチレンオキシド付加体（エチレングリコールのエチレンオキシド付加体及びプロピレングリコールのエチレンオキシド付加体等）、及びジオールのエチレンオキシドと炭素数3～8のアルキレンオキシドとの共付加体（エチレングリコールのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのランダム又はブロック共付加体及びエチレングリコールのエチレンオキシドとブチレンオキシドとのランダム又はブロック共付加体等）等が挙げられる。

これらのうち、水との反応性が速くなり接着強度等がさらに良好となるという観点等から、ジオールのエチレンオキシド付加体、及びジオールのエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共付加体が好ましく、特に好ましくはジオールのエチレンオキシド付加体である。

これらのポリエーテルポリオール（B1－1）は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

【0037】

ポリエーテルポリオール（B1－1）のヒドロキシル基当量（ヒドロキシル基1個あたりの数平均分子量）は、50～5000が好ましく、さらに好ましくは100～4000、特に好ましくは200～3000である。すなわち、ポリエーテルポリオール（B1－1）のヒドロキシル基当量の下限は、50が好ましく、さらに好ましくは100、特に好ましくは200であり、また同様に上限は、5000が好ましく、さらに好ましくは4000、特に好ましくは3000である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

なお、ヒドロキシル基当量は、JIS K1557－1970「6．4水酸基価」に準拠して測定される。

【0038】

分子内にオキシエチレン基を含有するポリエーテルポリオール（B1－1）を必須構成単位としてなるポリエステルポリオール（B1－2）としては、ポリエーテルポリオール（B1－1）と、上記のジカルボン酸、ジカルボン酸酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステル等が用いられる。これらのポリエステルの末端は、ヒドロキシル基である。

なお、ジカルボン酸、ジカルボン酸酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエス

テルの一部として、ポリカルボン酸、ポリカルボン酸無水物及びポリカルボン酸低級アルキルエーテル等も使用でき、これらを使用する場合、これらの使用量（モル％）は、全てのカルボン酸、カルボン酸無水物及びカルボン酸低級アルキルエステルの合計モル数に基づいて、0.1～10が好ましく、さらに好ましくは0.1～5、特に好ましくは0.1～2である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

【0039】

ポリエステルポリオール（B1-2）の好適な例としては、ジオールのエチレンオキシド付加体（エチレングリコールのエチレンオキシド付加物、プロピレングリコールのエチレンオキシド付加物等）とジカルボン酸（アジピン酸、セバシン酸、マレイン酸、フタル酸等）、ジカルボン酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステル（ジカルボン酸のメチル、エチルエステル等）とのポリエステルジオール、並びにジオールのエチレンオキシド及び炭素数3～8のアルキレンオキシドの共付加体（エチレングリコールのエチレンオキシドと1,2-又は1,3-プロピレンオキシドのランダム又はブロック共付加物、プロピレングリコールのエチレンオキシドと1,4-ブチレンオキシドのランダム又はブロック共付加物等）とジカルボン酸、ジカルボン酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステルジオール等が挙げられる。

これらのうち、接着強度の観点等から、ジオールのエチレンオキシド付加体とジカルボン酸、ジカルボン酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステルジオール、並びにジオールのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドの共付加体とジカルボン酸、ジカルボン酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステルジオールが好ましく、さらに好ましくはジオールのエチレンオキシド付加体とジカルボン酸、ジカルボン酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとのポリエステルジオールである。

これらのポリエステルポリオール（B1-2）は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

【0040】

ポリエステルポリオール（B1-2）のヒドロキシル基当量は、50～5000が好ましく、さらに好ましくは100～4000、特に好ましくは200～3000である。すなわち、ポリエステルポリオール（B1-2）のヒドロキシル基当量の下限は、50が好ましく、さらに好ましくは100、特に好ましくは200であり、また同様に上限は、5000が好ましく、さらに好ましくは4000、特に好ましくは3000である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

【0041】

親水性ポリオール（B1）中のオキシエチレン基の含有量（重量％）は、オキシエチレン基及び炭素数3～8のオキシアルキレン基の合計重量に基づいて、30～100であり、好ましくは40～95、さらに好ましくは50～90である。すなわち、（B1）中のオキシエチレン基の含有量（重量％）の下限は、オキシエチレン基及びオキシアルキレン基の合計重量に基づいて、30であり、好ましくは40、さらに好ましくは50であり、また同様に上限は、100であり、好ましくは95、さらに好ましくは90である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

【0042】

親水性ポリオール（B1）のヒドロキシル基当量は、50～5000が好ましく、さらに好ましくは100～4000、特に好ましくは200～3000である。すなわち、親水性ポリオールのヒドロキシル基当量の下限は、50が好ましく、さらに好ましくは100、特に好ましくは200であり、また同様に上限は、5000が好ましく、さらに好ましくは4000、特に好ましくは3000である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

【0043】

親水性ポリマーエテル（B1）としては、数平均分子量（Mn）が2000～6000、オキシエチレン基の含有量が60～95重量％である、水、エチレングリコール及び／又

はプロピレングリコールのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのランダム共付加体が好ましく用いられる。

【0044】

親水性の低い他のポリオール（B2）としては、ジオール、3～6価のポリオール、オキシエチレン基の含有量がオキシエチレン基及び炭素数3～8のオキシアルキレン基の合計重量に基づいて30重量%未満のポリエーテルポリオール（B2-1）、このポリエーテルポリオール（B2-1）を必須構成単位とするポリエステルポリオール（B2-2）、及びオキシエチレン基及び炭素数3～8のオキシアルキレン基を含有しないポリエステルポリオール（B2-3）等が使用できる。

【0045】

ポリエーテルポリオール（B2-1）としては、少なくとも2個の活性水素を有する化合物の炭素数3～8のアルキレンオキシドの（共）付加体、及びエチレンオキシドと炭素数3～8のアルキレンオキシドとの共付加体等が使用できる。ただし、オキシエチレン基の含有量はオキシエチレン基及びオキシアルキレン基の合計重量に基づいて30重量%未満である。

ポリエーテルポリオール（B2-1）の好適な例としては、ポリプロピレングリコール（プロピレングリコールの1，2-又は1，3-プロピレンオキシド付加物）、ポリアルキレングリコールのエチレンオキシド付加体（エチレングリコール又はプロピレングリコールのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロック付加体であって、エチレンオキシドの含有量が5～45重量%のもの等）、プロピレンオキシドとエチレンオキシドのランダム共重合体（エチレングリコール又はプロピレングリコールのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのランダム付加体であって、エチレンオキシドの含有量が10～25重量%のもの等）、ポリテトラメチレングリコール（1，4-ブチレングリコールの1，2-、1，3-、2，3-又は1，4-ブチレンオキシド付加物）、及び1，4-ブチレンオキシドとエチレンオキシドの共重合体（エチレングリコール又はブチレングリコールのエチレンオキシド10～25重量と1，4-ブチレンオキシド75～90重量%のブロック又はランダム付加物であって、エチレンオキシド含有量が10～25重量%のもの等）等が挙げられる。

これらのうち、親水性の観点等から、ポリプロピレングリコールのエチレンオキシド付加体（エチレンオキシドの含有量5～30重量%未満）が好ましく、さらに好ましくはポリプロピレングリコールのエチレンオキシド付加体（エチレンオキシドの含有量15～30重量%未満）である。

これらのポリエーテルポリオール（B2-1）は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

【0046】

ポリエーテルポリオール（B2-1）のヒドロキシル基当量は、ポリエーテルポリオール（B1-1）と同様である。

【0047】

ポリエーテルポリオール（B2-1）を必須構成単位とするポリエステルポリオール（B2-2）としては、ポリエーテルポリオール（B2-1）と、ジカルボン酸、ジカルボン酸酸無水物又はジカルボン酸低級アルキルエステルとから誘導され得るポリエステルポリオール等が使用できる。

【0048】

ポリエステルポリオール（B2-2）の好適な例としては、ポリプロピレングリコール（プロピレングリコールの1，2-又は1，3-プロピレンオキシド付加物）、ポリアルキレングリコールのエチレンオキシド付加体（エチレングリコール又はプロピレングリコールのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロック付加体であって、エチレンオキシドの含有量が5～45重量%のもの等）、プロピレンオキシドとエチレンオキシドのランダム共重合体（エチレングリコール又はプロピレングリコールのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのランダム付加体であって、エチレンオキシドの含有量が10～2

5重量%のもの等)、ポリテトラメチレングリコール(1, 4-ブチレングリコールの1, 2-、1, 3-、2, 3-又は1, 4-ブチレンオキシド付加物)、及び／又は1, 4-ブチレンオキシドとエチレンオキシドの共重合体(エチレングリコール又はブチレングリコールのエチレンオキシド10~25重量と1, 4-ブチレンオキシド75~90重量%のブロック又はランダム付加物であって、エチレンオキシド含有量が10~25重量%のもの等)と、ジカルボン酸(アジピン酸、セバシン酸、マレイン酸、フタル酸等)、ジカルボン酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステル(ジカルボン酸のメチル、エチルエステル等)とから誘導され得るポリエステルポリオール等が挙げられる。

これらのポリエステルポリオール(B2-2)は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

【0049】

ポリエステルポリオール(B2-2)のヒドロキシル基当量は、ポリエステルポリオール(B1-2)と同様である。

【0050】

オキシエチレン基及び炭素数3~8のオキシアルキレン基を含有しないポリエステルポリオール(B2-3)としては、ジオール及び／又は3~6価のポリオールと、上記のジカルボン酸、ジカルボン酸無水物及び／又はジカルボン酸低級アルキルエステルとから誘導され得るポリエステル、カプロタクトンの開環重合により誘導されるポリエステル等が使用できる。

ポリエステルポリオール(B2-3)の好適な例としては、ブタンジオール及びアジピン酸から誘導されるポリエステルジオール；エチレングリコール及びアジピン酸から誘導されるポリエステルジオール；ヘキサメチレングリコール及びアジピン酸から誘導されるポリエステルジオール；エチレングリコール、ブタンジオール及びアジピン酸から誘導されるポリエステルジオール；エチレングリコール及びセバシン酸から誘導されるポリエステルジオール；シクロヘキサンジオール及びフタル酸から誘導されるポリエステルジオール；並びにカプロタクトンの開環重合により誘導されるポリカプロタクトン等が挙げられる。

これらのポリエステルポリオール(B2-3)は、1種でも2種以上の混合物でもよい。

【0051】

ポリエステルポリオール(B2-3)のヒドロキシル基1個あたりの数平均分子量(ヒドロキシル基当量)は、ポリエステルポリオール(B1-2)と同様である。

【0052】

これらの親水性の低い他のポリオール(B2)のうち、接着強度の観点等から、オキシエチレン基の含有量が30重量%未満のポリエーテルポリオール(B2-1)が好ましく、さらに好ましくはポリプロピレングリコール及びポリプロピレングリコールのエチレンオキシド5~15重量%付加体、特に好ましくはポリプロピレングリコールである。

【0053】

これらの親水性の低い他のポリオール(B2)のヒドロキシル基当量は、50~5000が好ましく、さらに好ましくは100~3000、特に好ましくは200~2000である。すなわち、(B2-1)のヒドロキシル基当量の下限は、50が好ましく、さらに好ましくは100、特に好ましくは200であり、また同様に上限は5000が好ましく、さらに好ましくは3000、特に好ましくは2000である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

【0054】

親水性の低い他のポリオール(B2)を使用する場合、親水性ポリオール(B1)の含有量(重量%)は、ポリオール成分(B)の重量に基づいて、30~99が好ましく、さらに好ましくは50~98、特に好ましくは80~95である。すなわち、この場合、(B1)の含有量(重量%)の下限は、ポリオール成分(B)の重量に基づいて、30が好ましく、さらに好ましくは50、特に好ましくは80であり、また同様に上限は、99が

好ましく、さらに好ましくは98、特に好ましくは95である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

親水性の低いポリオール(B2)を使用する場合、ポリオール(B2)の含有量(重量%)は、ポリオール成分(B)の重量に基づいて、1~70が好ましく、さらに好ましくは2~50、特に好ましくは5~20である。すなわち、この場合、(B2)の含有量(重量%)の下限は、ポリオール成分(B)の重量に基づいて、1が好ましく、さらに好ましくは2、特に好ましくは5であり、また同様に上限は、70が好ましく、さらに好ましくは50、特に好ましくは20である。

【0055】

また、この場合、ポリオール成分(B)全体におけるオキシエチレン基の含有量(重量%)は、(B)の重量に基づいて、30~98が好ましく、さらに好ましくは40~95、特に好ましくは50~90である。すなわち、この場合、ポリオール成分(B)全体におけるオキシエチレン基の含有量(重量%)の下限は、(B)の重量に基づいて、30が好ましく、さらに好ましくは40、特に好ましくは50であり、また同様に上限は、98が好ましく、さらに好ましくは95、特に好ましくは90である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

また、ポリオール成分(B)全体の平均のヒドロキシル基当量は、50~5000が好ましく、さらに好ましくは100~4000、特に好ましくは200~3000である。すなわち、ポリオール成分(B)全体の平均のヒドロキシル基当量の下限は、50が好ましく、さらに好ましくは100、特に好ましくは200であり、また同様に上限は、5000が好ましく、さらに好ましくは4000、特に好ましくは3000である。この範囲であると、接着強度等がさらに良好となる。

【0056】

親水性ウレタンプレポリマー(UP)は、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分(A)と親水性ポリオール成分(B1)を必須成分とするポリオール成分(B)とを反応(プレポリマー反応)させることにより得られる。

ポリイソシアネート成分(A)とポリオール成分(B)との使用量比としては、(A)のイソシアネート基と(B)のヒドロキシル基との当量比(NCO基/OH基)が、1.5~3となるような使用量比が好ましく、さらに好ましくは1.8~2.3、特に好ましくは1.9~2.1となるような使用量比である。すなわち、(A)のイソシアネート基と(B)のヒドロキシル基との当量比(NCO基/OH基)の下限は、1.5が好ましく、さらに好ましくは1.8、特に好ましくは1.9であり、また同様に上限は、3が好ましく、さらに好ましくは2.3、特に好ましくは2.1である。この範囲であると、粘度が比較的 low、接着剤としてさらに取り扱いやすくなり、また接着強度もさらに良好となる。

【0057】

親水性ウレタンプレポリマー(UP)は、分子内に、少なくとも1個(好ましくは2個)のイソシアネート基を持ち、活性水素を持たない構造を有することが好ましい。

なお、親水性ウレタンプレポリマー(UP)中のイソシアネート基の位置は、血液や体液等との反応性の観点等から、立体障害の少ない位置が好ましく、さらに好ましくは立体障害の少ない末端位置である。

【0058】

また、親水性ウレタンプレポリマー(UP)のイソシアネート基含有率(重量%){(UP)全体の重量に占めるイソシアネート基の重量比率}は、1~10が好ましく、さらに好ましくは1.2~8、特に好ましくは1.5~6である。すなわち、(UP)のイソシアネート基含有率(重量%)の下限は、1が好ましく、さらに好ましくは1.2、特に好ましくは1.5であり、また同様に上限は、10が好ましく、さらに好ましくは8、特に好ましくは6である。この範囲であると、接着強度がさらに良好となる。

【0059】

イソシアネート基含有率は、試料に過剰のジ-n-ブチルアミン溶液を加えて反応させ

、未反応のジブチルアミンを塩酸標準溶液で逆滴定する方法で測定することができ、例えば J I S K 7 3 0 1 - 1 9 9 5、6. 3 イソシアナート基含有率に準拠して測定される。

【0060】

親水性ウレタンプレポリマー (UP) の数平均分子量 (Mn) は、500 ~ 30,000 が好ましく、さらに好ましくは 800 ~ 20,000、特に好ましくは 1,000 ~ 10,000、最も好ましくは 1,200 ~ 8,000 である。すなわち、(UP) の Mn の下限は、500 が好ましく、さらに好ましくは 800、特に好ましくは 1,000、最も好ましくは 1,200 であり、また同様に上限は、30,000 が好ましく、さらに好ましくは 20,000、特に好ましくは 10,000、最も好ましくは 8,000 である。この範囲であると、接着強度がさらに良好となる。

なお、数平均分子量 (Mn) は、ポリオキシエチレングリコールを標準物質としてゲルクロパーミエーションマトグラフィー (GPC) により測定される。

【0061】

この親水性ウレタンプレポリマー (UP) を製造する方法としては、従来公知の方法 (国際公開 WO 03 / 051952 パンフレット等) でよく、例えば、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分 (A) とポリオール成分 (B) とを 50 ~ 100℃ で、1 ~ 10 時間反応させる方法等が挙げられる。この場合、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分 (A) とポリオール成分 (B) との投入方法としては、最初から加えておく方法でも徐々に適下する方法でもよい。

含フッ素非芳香族ポリイソシアネート (A) は、水分と極めて反応しやすいため、反応装置や原材料中の水分は極力除去しておく必要がある。特に、水分を含みやすいポリオール成分 (B) は、脱水処理することが好ましい。脱水処理としては、50 ~ 150℃、0.001 hPa ~ 大気圧で、必要により不活性ガス (窒素ガス等) を通気しながら、0.5 ~ 10 時間、脱水する方法等が適用できる。

含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分 (A) とポリオール成分 (B) との混合方法としては、(1) 一度に混合する方法、(2) (B) を (A) に徐々に適下する方法、(3) (A) と (B) に徐々に滴下する方法、(4) (A) と (B) の一部とを混合して反応させた後、残りの (B) を滴下又は一度に混合する方法等のいずれでもよい。これらのうち、反応操作の簡便性の観点等から、(1) の方法及び (2) の方法が好ましく、さらに好ましくは (1) の方法である。

反応には、触媒 (ジブチル錫オキサイド、ジブチル錫ジラウレート等の有機金属化合物、酢酸ジルコニウム等の有機酸金属塩等) の存在下で行なってもよい。

【0062】

本発明の医療用接着剤には、さらに、フェノール系ラジカル補足剤 (PRS) が含まれている。(PRS) が含まれていると、親水性ウレタンプレポリマー (UP) と水分とが反応して生成するシート状又はスポンジ状の水反応硬化物の経時劣化分解を抑制し、接着力の低下を防止することができる。

【0063】

フェノール系ラジカル補足剤 (PRS) としては、モノフェノール系、ビスフェノール系又は高分子型フェノール系のラジカル補足剤等が含まれる。

【0064】

モノフェノール系ラジカル補足剤としては、2,6-ジブチル-p-クレゾール、ブチル化ヒドロキシアニソール、2,6-ジブチル-4-エチルフェノール及びステアリル-β-(3,5-ジブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネート等が挙げられる。

【0065】

ビスフェノール系ラジカル補足剤としては、2,2'-メチレンビス(4-メチル-6-ブチルフェノール)、2,2'-メチレンビス(4-エチル-6-ブチルフェノール)、4,4'-ブチリデンビス(3-メチル-6-ブチルフェノール)、4,

4'-チオビス(3-メチル-6-tert-ブチルフェニル)及び3,9-ビス[1,1-ジメチル-2-[β-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)プロピオニル]エチル]2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5.5]ウンデカン等が挙げられる。

【0066】

高分子型フェノール系ラジカル補足剤としては、テトラキス-【メチレン-3-(3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシフェニル)プロピオネート】メタン、1,3,5-トリメチル-2,4,6-トリス(3,5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシベンジル)ベンゼン、1,1,3-トリス(2-メチル-4-ヒドロキシ-5-tert-ブチルフェニル)ブタン、ビス【3,3'-ビス-(4'-ヒドロキシ-3'-tert-ブチルフェニル)ブチリックアシッド】グリコールエステル及び1,3,5-トリス(3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシベンジル)-sec-トリアジン-2,4,6-(1H,3H,5H)トリオン等が挙げられる。

【0067】

これらのフェノール系ラジカル補足剤のうち、水反応硬化物の経時劣化分解の抑制の観点等から、ビスフェノール系ラジカル補足剤及び高分子型フェノール系ラジカル補足剤が好ましく、さらに好ましくは高分子型フェノール系ラジカル補足剤、特に好ましくはテトラキス-【メチレン-3-(3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシフェニル)プロピオネート】メタン、1,3,5-トリメチル-2,4,6-トリス(3,5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシベンジル)ベンゼン及び1,3,5-トリス(3',5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシベンジル)-sec-トリアジン-2,4,6-(1H,3H,5H)トリオンである。

【0068】

なお、同じラジカル補足剤でも、フェノール系以外のラジカル補足剤、例えば、芳香族アミン系ラジカル補足剤{オクチル化ジフェニルアミン、N-n-ブチル-p-アミノフェノール及びフェノチアジン等}、硫黄系ラジカル補足剤{ジラウリル-3,3'-チオジプロピオネート、ジステアリル-3,3'-チオジプロピオネート及びペンタエリスリトールテトラキス(3-ラウリルチオプロピオネート)等}、及びリン系ラジカル補足剤{トリスノニルフェニルホスファイト、トリス(2,4'-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイト及びジステアリルペンタエリスリトールジホスファイト等}は、本発明の医療用接着剤のような効果が認められ(比較例3及び4を参照)。

【0069】

これらのフェノール系ラジカル補足剤(PRS)の含有量(重量%)は、親水性ウレタンプレポリマー(UP)の重量に基づいて、0.01~3が好ましく、さらに好ましくは0.02~1、特に好ましくは0.05~0.5である。すなわち、ラジカル補足剤(PRS)の含有量(重量%)の下限は、(UP)の重量に基づいて、0.01が好ましく、さらに好ましくは0.02、特に好ましくは0.05であり、また同様に上限は、3が好ましく、さらに好ましくは1、特に好ましくは0.5である。この範囲であると、水反応硬化物の経時劣化を抑制することができ、悪影響を及ぼさない。

フェノール系ラジカル補足剤(PRS)は、親水性ウレタンプレポリマー(UP)に添加してもよいし、予め、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート(A)及び/又はポリオール成分(B)に添加してから親水性ウレタンプレポリマー(UP)を得てもよい。

【0070】

本発明の医療用接着剤には、親水性ウレタンプレポリマー(UP)及びフェノール系ラジカル補足剤(PRS)以外に、必要により、その他の成分を含むことができる。

その他の成分としては、生理活性を有する薬物(中枢神経用薬、アレルギー用薬、循環器官用薬、呼吸器官用薬、消化器官用薬、ホルモン剤、代謝性医薬品、抗悪性腫瘍剤、抗生物質製剤及び化学療法剤等)、充填剤(カーボンブラック、ベンガラ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸ナトリウム、酸化チタン、アクリル系樹脂粉末及び各種セラミック粉末等)、及び可塑剤(DBP、DOP、TCP、トリブトキシエチルホスフェート及びその他各種

エステル等)等が含まれる。その他の成分を含む場合、これらの含有量は用途等によって適宜決定される。また、その他の成分は、予め含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分(A)、ポリオール成分(B)及び／又はフェノール系ラジカル補足剤(PRS)に混合してプレポリマー反応を行ってもよく、また、反応後の親水性ウレタンプレポリマー(UP)及び／又はフェノール系ラジカル補足剤(PRS)に混合してもよい。

【0071】

本発明の接着剤は、(1)含フッ素非芳香族ポリイソシアネート(A)及び／又はポリオール成分(B)と、フェノール系ラジカル補足剤(PRS)及び必要によりその他の成分とを混合した後、(A)と(B)とを反応させる方法、並びに(2)(UP)と、(PRS)及び必要によりその他の成分とを混合する方法等によって製造できる。

混合方法としては、均一溶解又は均一分散すれば条件や装置に制限がない。しかし、親水性ウレタンプレポリマー(UP)は、水分により容易に重合を起こす傾向があるので、フェノール系ラジカル補足剤(PRS)及びその他の成分は、水分を含まないことが必要である。混合は、混合物が水分と接触しないように、乾燥ガス{不活性ガス(窒素ガス及びアルゴンガス等)及び空気等}が使用できるが、不活性ガスが好ましい}雰囲気中で行うことが好ましい。また、混合温度は、0～60℃が好ましく、さらに好ましくは5～40℃、特に好ましくは10～30℃である。

【0072】

本発明の接着剤は、水分との反応の観点等から、水分等に触れないようにして(例えば空気を遮断したアンプルの容器やシリンジ等に充填)保存することが好ましい。

【0073】

本発明の医療用接着剤は、水分(血液やリンパ液等の体液中の水等)と反応して、アミンと二酸化炭素とを生成し、このアミンがさらに医療用接着剤と反応して高分子量化(重合)が進行する。このとき発生する二酸化炭素により発泡状(スポンジ状)水反応硬化物が生成する。

従って、本発明の医療用接着剤は、手術などの医療行為において、血液などの体液と接触すると、その水分により急速に重合が進行し、接着力が発現する。また、必要に応じて、例えば生理食塩水などを噴霧して水分を補給することにより、初期の接着力を高めることができる。

【0074】

手術において、生体組織を本発明の接着剤で接合する際の接合方法としては、切開部に直接本発明の接着剤を塗布する直接接着法；シリコーンフィルム及びフッ素フィルム等の剥離性の高いフィルムに接着剤を塗布してから切開部をフィルムと一緒に覆い、反応後フィルムを除く転写接着法等が挙げられる。

【0075】

本発明の医療用接着剤は、内臓、皮膚、粘膜などの生体組織に好適であり、さらに好ましくは肺、心臓、気管、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、直腸、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓等の実質臓器、動脈、静脈、毛細血管等の血管、リンパ管及び神経、さらに好ましくは心臓及び動脈などの血管、特に好ましくは血管である。

【実施例】

【0076】

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。なお、部は重量部を、%は重量%を示す。

<製造例1>

オートクレーブにエチレングリコール15.5部、水酸化カリウム3.8部を仕込み、窒素置換後(気相部の酸素濃度450ppm)120℃にて60分間真空脱水した。

ついで、100～130℃でエチレンオキシド784.5部とプロピレンオキシド200部との混合物を約10時間で圧入した後、130℃で3時間反応を続け、オキシエチレン基の含有量が80%である液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテル1000部をオートクレーブに入れ、窒素置換(気相部の酸素

濃度 4 5 0 p p m) を行い、3 0 部のイオン交換水を加え、その後、合成ケイ酸マグネシウム (ナトリウム含有量 0 . 2 %) を 1 0 部加え、再度窒素置換した後、9 0 °C にて 4 5 分間、攪拌速度 3 0 0 r p m で攪拌した。次いで、ガラスフィルター (G F - 7 5 : 東洋濾紙製) を用い、窒素下で濾過を行い、エチレンオキシド／プロピレンオキシドランダム共付加体 (b 1) を得た。この (b 1) の数平均分子量は 4 0 0 0 であった。

【 0 0 7 7 】

< 製造例 2 >

オートクレーブにエチレングリコール 1 5 . 5 部、水酸化カリウム 3 . 8 部を仕込み、窒素置換後 (気相部の酸素濃度 4 5 0 p p m) 1 2 0 °C にて 6 0 分間真空脱水した。

ついで、1 0 0 ~ 1 3 0 °C でエチレンオキシド 2 0 9 部とプロピレンオキシド 1 1 6 部との混合物を約 1 0 時間で圧入した後、1 3 0 °C で 3 時間反応を続け、オキシエチレン基の含有量が 6 0 % である液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテルを前記の製造例 1 と同様の方法で合成ケイ酸マグネシウムで処理し、エチレンオキシド／プロピレンオキシドランダム共付加体 (b 2) を得た。この (b 2) の数平均分子量は 1 4 0 0 であった。

【 0 0 7 8 】

< 製造例 3 >

オートクレーブにプロレングリコール 1 8 0 部、水酸化カリウム 3 . 8 部を仕込み、窒素置換後 (気相部の酸素濃度 4 5 0 p p m) 1 2 0 °C にて 6 0 分間真空脱水した。

ついで、1 0 0 ~ 1 3 0 °C でプロピレンオキシド 8 2 0 部を約 1 0 時間で圧入した後、揮発分 0 . 1 % 以下になるまで 1 3 0 °C で反応を続け、液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテルを前記の製造例 1 と同様の方法で合成ケイ酸マグネシウムで処理し、プロピレンオキシド付加体 (b 3) を得た。この (b 3) の数平均分子量は 4 2 0 であった。

【 0 0 7 9 】

< 製造例 4 >

オートクレーブにプロレングリコール 8 0 部、水酸化カリウム 3 . 8 部を仕込み、窒素置換後 (気相部の酸素濃度 4 5 0 p p m) 1 2 0 °C にて 6 0 分間真空脱水した。

ついで、1 0 0 ~ 1 3 0 °C でプロピレンオキシド 9 2 0 部を約 1 0 時間で圧入した後、揮発分 0 . 1 % 以下になるまで 1 3 0 °C で反応を続け、液状粗ポリエーテルを得た。

この液状粗ポリエーテルを前記の製造例 1 と同様の方法で合成ケイ酸マグネシウムで処理し、プロピレンオキシド付加体 (b 4) を得た。この (b 4) の数平均分子量は 9 5 0 であった。

【 0 0 8 0 】

< 実施例 1 >

ポリオール成分 (B) として、製造例 1 で得たエチレンオキシド／プロピレンオキシドランダム共付加体 (b 1) 1 0 0 部を用い、この (b 1) を窒素雰囲気下、1 0 0 °C にて 2 時間減圧下脱水した後、5 0 °C に冷却し、フェニール系ラジカル補足剤 (P R S) として 0 . 5 部のテトラキス [メチレン-3-(3', 5'-ジ-tert-ブチル 4'-ヒドロキシフェニル) プロピオネート] メタン (イルガノックス 1 0 1 0、チバスペシャリティケミカルズ社製) を添加し、3 0 分間均一に攪拌した。さらに 4 0 °C に冷却した後、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分 (A) としてビス (イソシアナトメチル) パーフルオロブタン {O C N - C H₂ - (C F₂)₄ - C H₂ - N C O} 1 5 . 6 部 (N C O 基 / O H 基比 = 2 / 1) を加え、均一に攪拌した後、8 0 °C に昇温し、8 0 °C で 6 時間反応させて、本発明の医療用接着剤 (1) を得た。この (1) のイソシアネート基含有量は 1 . 8 %、数平均分子量 (M_n) は 5 8 0 0 であった。なお、ポリオール成分 (B) 中のオキシエチレン基含有量は 8 0 重量 % である。

【 0 0 8 1 】

< 実施例 2 >

ポリオール成分 (B) として、製造例 2 で得たエチレンオキシド／プロピレンオキシド

ランダム共付加体 (b 2) 100部、含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分 (A) としてビス (イソシアナトメチル) パーフルオロヘキサン {OCN-CH₂-(CF₂)₆-CH₂-NCO} 46.6部 (NCO基/OH基比=2/1) を使用すること以外は実施例1と同様にして本発明の医療用接着剤 (2) を得た。この (2) のイソシアネート基含有量は4.1%、数平均分子量 (Mn) は2600であった。なお、ポリオール成分 (B) 中のオキシエチレン基含有量は60重量%である。

【0082】

<実施例3>

ポリオール成分 (B) として、製造例1で得たエチレンオキシド/プロピレンオキシドランダム共付加体 (b 1) 70部と製造例3で得たプロピレンオキシド付加体 (b 3) 30部の混合物、含フッ素非芳香族イソシアネート成分 (A) としてビス (イソシアナトメチル) パーフルオロブタン 61.0部 (NCO基/OH基比=2.2/1)、フェノール系ラジカル補足剤 (PRS) として0.8部の1, 1, 3-トリス (2-メチル-4-ヒドロキシ-5-tert-ブチルフェニル) ブタン (イルガノックス330、チバスペシャリティケミカルズ社製) を使用すること以外は実施例1と同様にして本発明の医療用接着剤 (3) を得た。この (3) のイソシアネート基含有量は5.6%、数平均分子量 (Mn) は2300であった。なお、ポリオール成分 (B) 中のオキシエチレン基含有量は56重量%である。

【0083】

<実施例4>

ポリオール成分 (B) として、製造例2で得たエチレンオキシド/プロピレンオキシドランダム共付加体 (b 2) 85部と製造例4で得たプロピレンオキシド付加体 (b 4) 15部の混合物、含フッ素非芳香族イソシアネート成分 (A) としてビス (イソシアナトメチル) パーフルオロヘキサン 45.4部 (NCO基/OH基比=1.9/1)、フェノール系ラジカル補足剤 (PRS) として0.3部の1, 3, 5-トリス (3', 5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシベンジル)-sec-トリアジン-2, 4, 6-(1H, 3H, 5H) トリオン (アデカスタブAO-20、旭電化社製) を用いる以外は実施例1と同様にして本発明の医療用接着剤 (4) を得た。この (4) のイソシアネート基含有量は4.0%、数平均分子量 (Mn) は2500であった。なお、ポリオール成分 (B) 中のオキシエチレン基含有量は51重量%である。

【0084】

<比較例1>

フェノール系ラジカル補足剤 {テトラキス-[メチレン-3-(3', 5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシフェニル) プロピオネート] メタン} を添加しないこと以外は実施例1と同様にして、比較用の医療用接着剤 (H1) を得た。この (H1) のイソシアネート基含有量は1.8%、数平均分子量 (Mn) は5,700であった。

【0085】

<比較例2>

フェノール系ラジカル補足剤 {1, 1, 3-トリス (2-メチル-4-ヒドロキシ-5-tert-ブチルフェニル) ブタン} を添加しないこと以外は実施例3と同様にして、比較用の医療用接着剤 (H2) を得た。この (H2) のイソシアネート基含有量は5.5%、数平均分子量 (Mn) は2400であった。

【0086】

<比較例3>

フェノール系ラジカル補足剤 {0.5部のテトラキス-[メチレン-3-(3', 5'-ジ-tert-ブチル-4'-ヒドロキシフェニル) プロピオネート] メタン} の代わりに、リン系酸化防止剤 {0.5部のトリス (2, 4-ジ-tert-ブチルフェニル) ホスファイト (アデカスタブ2112、アデカアーガス化学社製)} を添加すること以外は実施例1と同様にして、比較用の医療用接着剤 (H3) を得た。この (H3) のイソシアネート基含有量は1.8%、数平均分子量 (Mn) は5,600であった。

【0087】

<比較例4>

フェノール系ラジカル補足剤{0.5部のテトラキスー[メチレンー3ー(3',5'-ジ-tert-ブチル4'-ヒドロキシフェニル)プロピオネート]メタン}の代わりに、アミン系ラジカル補足剤0.2部のフェノチアジンを添加すること以外は実施例1と同様にして、比較用の医療用接着剤(H4)を得た。この(H4)のイソシアネート基含有量は1.8%、数平均分子量(Mn)は5,700であった。

【0088】

<比較例5>

製造例1で得たエチレンオキシド／プロピレンオキシドランダム共付加体(b1)100部を、窒素雰囲気下、100℃にて2時間減圧下脱水した後、40℃に冷却した後、2,4-トリレンジイソシアネート(TDI)8.7部(NCO基／OH基比=2／1)を加え、均一に攪拌した後、80℃に昇温し、80℃で6時間反応させて、比較用の医療用接着剤(H5)を得た。この(H5)のイソシアネート基含有量は1.9%、数平均分子量(Mn)は5600であった。

【0089】

<評価1：水反応硬化物(評価用硬化シート)の作成とこの外観の変化>

塗布厚み200 μ mのアプリーケーターを用いてガラス板上に評価用接着剤をコーティングし、静かに25℃の水浴に浸漬した。評価用接着剤は発泡しながら硬化し、気泡を含んだシートが生成した。水浴に浸漬してから8時間後、ガラス板から水硬化シートを剥離した。この水硬化シートの付着水を拭き取った後、3cm×5cmの大きさにカットして、水反応硬化物(評価用硬化シート)を得た。

この水反応硬化物をガラス板に載せ、37℃に温調した恒温槽の中で5日間放置した。そして、5日後にこの水反応硬化物の外観を目視観察し、次の基準により評価して、この評価結果を表1に示した。

<評価基準>

○：シート形状を保持していた

×：粘稠液体に変化した(シート形状を保持していなかった)

【0090】

<評価2：湿潤接着強度>

コラーゲンシート(1×5cm)2枚を生理食塩水中に24時間浸漬後、表面の生理食塩水をふき取った後、その一方のコラーゲンシートの端の部分1×1cmの広さに約0.1mLの評価用接着剤をポリフッ化エチレン製のスパチュラを使用して塗布した。

評価用接着剤を塗布した上に、もう一方のコラーゲンシートの端の部分1×1cmを張り合わせ、張り合わせた部分に100g/cm²の荷重がかかるように100gの重りを乗せて、37±2℃、湿度95±5RH%の環境下で5分間放置後、重りを外してから37±2℃の生理食塩水中に5分間浸漬して、コラーゲン接着シートを得た。その後、コラーゲン接着シートの付着した水滴をガーゼで除いた後、37±2℃、湿度95±5RH%に調整した恒温恒湿槽に入れ、2時間放置して、テストピースを得た。

次いで、JIS K6850(1999年)に従って、テストピースに関して引張り強さを、37±2℃、湿度95±5RH%の環境下で測定し、破断時の荷重を湿潤接着強度2H(kg/cm)とした。

さらに、別のテストピースを37±2℃、湿度95±5RH%の恒温恒湿槽中で5日間放置した後、同様にして、引張り強さを測定し、破断時の荷重を湿潤接着強度5D(kg/cm)を測定した。これらの湿潤接着強度2H及び5Dを表1に示した。

なお、引っ張り試験機は島津製作所製オートグラフAGS-500Bを使用し、引っ張り速度は300mm/分とした。また、つかみ具で固定する箇所は、コラーゲンシートの接着させていない端1cmの部分と、もう一方のコラーゲンシートの接着させていない端1cmの部分とした。

【0091】

【表 1】

接着剤	実 施 例				比 較 例				
	1	2	3	4	1'	2'	3'	4'	5'
外観の変化	○	○	○	○	×	×	×	×	○
湿潤接着強度 2 H	1. 2	1. 1	1. 4	1. 4	1. 1	1. 4	1. 2	1. 1	0. 9
湿潤接着強度 5 D	1. 3	1. 2	1. 4	1. 3	0. 0 5 未満	0. 0 5 未満	0. 0 5 未満	0. 0 5 未満	0. 8

【 0 0 9 2 】

外観の変化に関して、本発明の医療用接着剤（１）～（４）から得られた評価用硬化シートは、シート形状を保持しており、また、手で軽く引っ張っても破断することもなかった。これに対して、比較用の医療用接着剤（H 1）～（H 4）から得られた評価用硬化シートは、ガラス板上で粘稠液体に変化しており、もはやシート形状の痕跡もなかった。

湿潤接着強度に関して、本発明の医療用接着剤（１）～（４）については、いずれも２時間後、５日後とも、極めて優れた湿潤接着強度を示した。一方、比較用の医療用接着剤（H 1）～（H 4）については、２時間後は、本発明の接着剤と同等の湿潤接着強度を示したが、５日後には、接着箇所の一部が粘稠液体に変化しており、極めて低い湿潤接着強度しか示さなかった。また、比較用の医療用接着剤（H 5）は、外観の変化、湿潤接着強度 2 H 及び 5 D とともに本発明の医療用接着剤と同等の評価結果であったが、この接着剤（H 5）には、芳香族イソシアネートである T D I が構成単位として含有されており、安全性（変異原性等）の点で問題があると考えられる。

【産業上の利用可能性】

【 0 0 9 3 】

本発明の医療用接着剤は、血液などの体液中の水分と反応するが、その水反応硬化物の経時的な劣化分解が無い。したがって、長期間に渡って優れた接着強度を維持できる。本発明の医療用接着剤は、特に、動きのある生体組織の接着に特に有効に使用でき、例えば、肺、動脈、心臓、静脈、気管、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、直腸、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱及び神経等の接着、出血阻止、消化器官からの酵素の漏れ防止、縫合に先立つ仮固定、及び患部の補強等に用いる医療用接着剤として極めて有効であるばかりでなく、創傷面及び切創部等の接合、歯科における接着治療に対しても高信頼性と高性能を発揮する。特に動脈及び心臓等の動きを伴う組織の接着に極めて高い信頼性と高性能を発揮する。

。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた安全性及び反応性（硬化速度）をもち、接着持続性に優れた医療用接着剤を提供することである。

【解決手段】 含フッ素非芳香族ポリイソシアネート成分（A）と、親水性ポリオール（B1）を必須成分とするポリオール成分（B）とを反応させて得られる親水性ウレタンプレポリマー（UP）、及びフェノール系ラジカル補足剤（PRS）からなることを特徴とする医療用接着剤を用いる。（PRS）の含有量は（UP）の重量に基づいて0.01～3重量％が好ましい。（B）中のオキシエチレン基の含有量は（B）の重量に基づいて30～100重量％が好ましい。（B）はエチレンオキシド及びプロピレンオキシドのランダム共重合体とポリプロピレングリコールとの混合物が好ましい。（UP）のイソシアネート基含有率は（UP）の重量に基づいて1～10重量％が好ましい。本発明の接着剤は生体組織、特に肺、動脈及び心臓等の組織の接着に好適である。

【選択図】 なし

出願人履歴

0 0 0 0 0 2 2 8 8

19900808

新規登録

京都府京都市東山区一橋野本町 1 1 番地の 1
三洋化成工業株式会社